

⑤ Int. Cl.

⑥ 日本分類

⑦ 日本国特許庁

⑧ 特許出願公告

C 07 d 51/38 16 E 461
C 07 d 51/42
C 07 d 87/38

昭49-35631

特 許 公 報

⑨ 公告 昭和49年(1974)9月25日

発明の数 1

(全3頁)

1

2

⑩ 4-ヒドロキシ-ピリジルピリミジン誘導体の
製造法

(式中、R₁およびR₂は水素原子またはアルキル基を示すか、または両者は窒素原子と共に異項環を形成する)で表わされる4-ヒドロキシ-ピリジルピリミジン誘導体(I)の製造法に関するもので

⑪ 特 願 昭45-127611

⑫ 出 願 昭45(1970)12月28日 5 ある。

⑬ 発 明 者 谷英郎

小平市仲町27

同

中村孝二

国分寺市東戸倉2の3の35

同

森静弘

東村山市野口町2の17の43東

村山寮

同

横尾信夫

東村山市野口町2の17の43東

村山荘106

同

京谷善徳

東村山市野口町2の17の43東

村山寮

同

和田靖史

立川市富士見町2の12の15

⑭ 出 願 人 興和株式会社

名古屋市中区錦3の6の29

⑮ 代 理 人 弁理士 有賀三幸

而して、本発明方法は、優れた抗炎症作用を有する医薬品として有用な化合物を製造するための重要な中間体を提供せんとするにある。

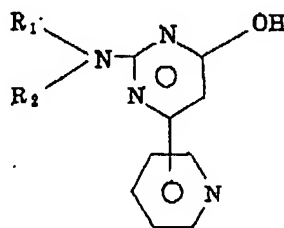
先に、本発明者らは、抗炎症剤として一連のS-トリアジン誘導体を開発し、これらのうち、2-メチルアミノ、2-ジメチルアミノまたは2-n-ブトキシ-4-ジメチルアミノ-6-(4-ピリジル)-1,3,5-トリアジンが強い活性を示すことを知見した(特許第583479号)。かかる事実に基づきさらに研究を続けていたところ、該S-トリアジン核の1個の窒素原子を炭素原子に換えたピリミジン核を有する化合物のうち、特に、2,4-ジ置換-6-ピリジルピリミジン類が前出の優れた抗炎症作用を有することを新たに知見すると共に医薬品として有用なこれらの化合物を製造するための重要な中間体(II)を得ることに成功し本発明に到達した。

本発明は、次の反応式によつて示される。

発明の詳細な説明

25

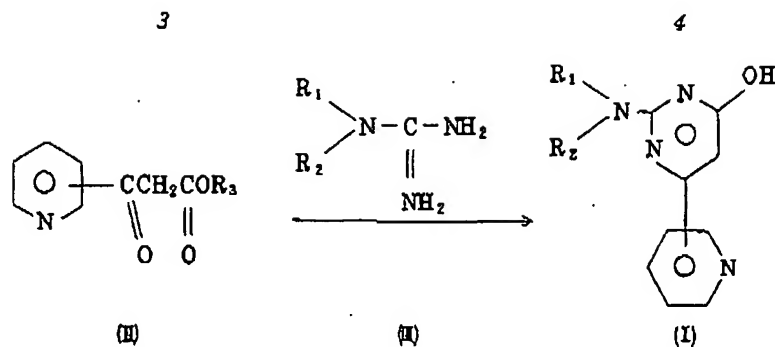
本発明は、新規な4-ヒドロキシ-ピリジルピリミジン誘導体、特に一般式



30

35

(I)



(式中、 R_1 および R_2 は前記と同じ意味を有し、 R_3 はアルキル基を示す)

すなわち、本発明は、化合物(III)をグアニジン類(IV)と反応せしめて4-ヒドロキシ-6-ピリジルピリミジン誘導体(I)を製造する方法である。

以下、さらに詳細に本発明方法を説明する。

本発明方法で原料として使用される化合物(III)は公知化合物であり、例えばピリジンカルボン酸エステルと酢酸エチルエステルとのクライゼン縮合により容易に得られる。

化合物(III)より化合物(IV)を製造するには、溶媒中(III)と(IV)とを反応せしめることによつてなしうる。この際、用いる溶媒としては、反応条件下で両者を溶解しうるものであればよく、例えばメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、25 キシレン、シクロヘキサン、石油ベンジンなどの炭化水素類、エーテル、メチルエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド 30 またはメチルセロソルブなどがあげられる。このうち、メタノール、エタノールまたはジメチルホルムアミドが特に好ましい。化合物(IV)は、通常炭酸塩または硫酸塩などの酸塩として用いられるが、硫酸塩を用いる場合には、遊離塩基を得るために、35 これら溶媒中に例えば金属アルコラートなどの塩基を共存せしめる方法がよい。通常反応は50～170℃の温度条件下4～15時間で進行するが、好適には約6時間還流せしめる。反応終了後、反応液に対し直接またはこのものから溶媒を減圧留 40 去した後水を加えもしくは水を加えた後、酢酸などで酸性となすことにより、容易に(I)を与える。

以上の如くして本発明方法で得られる化合物、4-ヒドロキシ-6-ピリジルピリミジン誘導体(I)は

新規化合物であつて、優れた抗炎症作用を有する医薬品として有用な化合物を製造するための重要な中間体である。すなわち、化合物(I)にハロゲン化剤を反応せしめて4-ハロゲン体となし、次いで、これをアミン類、アルコール類またはチオアルコール類と反応せしめて優れた抗炎症作用を有する2,4-ジ置換-6-ピリジルピリミジン類を得ることができる。

以下、実施例をあげて説明する。

実施例 1

2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(3-ピリジル)ピリミジンの製造：

ナトリウム1.5gを無水エタノール200mlに溶かしエタノールを留去して得たナトリウムエチラートにニコチノイル酢酸メチルエステル 5 4.9gおよび無水酢酸エチルエステル5.3gを加え、室温にて攪拌しナトリウムエチラートを溶解せしめる。次いで、10時間加熱還流後溶媒を留去し、残留物に氷片を加えて冷却し濃塩酸でpH 7としてから食塩で塩析する。エーテルで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥してからエーテルを留去し減圧蒸留すると、沸点128～129℃ (0.7mmHg)のニコチノイル酢酸エチルエステル2.495g(収率31.0%)を得る。

次に、前記の方法で得られたニコチノイル酢酸エチルエステル1.81g(0.1モル)、グアニジン炭酸塩1.26g(0.07モル)およびエタノール60mlの混合物を5時間加熱還流後水50mlを加え酢酸を用いて酸性となし析出物をろ取する。このものを水洗し、次いで、エタノールとエーテルで洗滌し乾燥しメタノールより再結晶すると、融点296～298℃(分解)の2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(3-ピリジル)ピリミジン 1.5.8g(収率84%)が得られる。

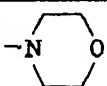
元素分析値 $C_9H_8N_4O$

5

6

理論値(%) : C 57.44, H 4.29, N 29.77 *モル)を用い、このものとグアニジン炭酸塩またはN-置換グアニジン硫酸塩(0.06~0.07モル)を実施例1と同様に処理することにより、以下の化合物が得られる。

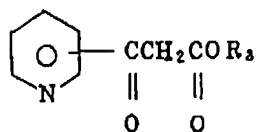
実施例2~7
原料としてイソニコチノイル、ニコチノイル
またはピコリノイル酢酸エチルエステル(0.1*5

実施例 番号	生成物		溶媒	時間 (時)	温度 (℃)	収率 (%)	融点 (℃)
	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Py					
2	$-NH_2$	4-Py	E	5	r. f.	87	>300
3	$-NH_2$	2-Py	E	5	r. f.	84	>300
4	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$	4-Py	E	5	r. f.	44	296-298
5	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$	3-Py	D	6	150	65	151-152 (分解)
6	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$	2-Py	E	5	r. f.	60	269-271
7		3-Py	D	10	150	45	>300

(ただし、Py はピリジル基、Eはエタノール、Dはジメチルホルムアミド、r. f.は還流を意味する)

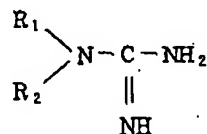
㊦特許請求の範囲

1 一般式



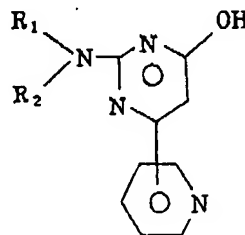
35

(式中、R₃ はアルキル基を示す)で表わされる化合物に、一般式



40

(式中、R₁およびR₂は水素原子またはアルキル基を示すか、または両者は窒素原子と共に異項環を形成する)で表わされるグアニジン類を反応せしめることを特徴とする、一般式



(式中、R₁およびR₂は前記と同じ意味を有する)で表わされる4-ヒドロキシーピリジルピリミジン誘導体の製造法。